

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-189536

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl.⁸
A 6 1 K 31/557
// C 0 7 D 307/93

識別記号
A C V

F I
A 6 1 K 31/557 A C V
C 0 7 D 307/93

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平9-358242

(22) 出願日 平成9年(1997)12月25日

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 車谷 元

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

(72) 発明者 佐々木 理恵

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

(72) 発明者 熊谷 洋紀

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 原発性糸球体腎炎治療または予防薬

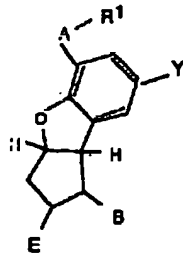
(57) 【要約】

【解決手段】 4, 8-インター-m-フェニレンプロスタ
グランジン I₂ 誘導体を有効性分とする原発性糸球体腎
炎の治療ないしは予防剤に関する。

【効果】 4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグラ
ンジン I₂ 誘導体が原発性糸球体腎炎の治療ないしは予
防に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)



〔式中、R¹ は、

(A) COOR² ここでR² は、

- 1) 水素または薬理的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数1～12の直鎖アルキルまたは炭素数3～14の分岐アルキル
- 3) -Z-R³

ここでZは原子価結合、またはC_t H_{2t}で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、R³ は炭素数3～12のシクロアルキルまたはR⁴の1～3個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、R⁴ は水素または炭素数1～5のアルキル、

4) -(CH₂ CH₂ O)_n CH₃

ここで、nは1～5の整数、

5) -Z-Ar¹

ここでZは前記定義に同じ、Ar¹ はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チエニル、β-チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、-CH=N-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-Ph、-NH-C(=O)-CH₃ または-NH-C(=O)-NH₂ であるもの）、

6) -C_t H_{2t} COOR⁴

ここでC_t H_{2t}、R⁴ は前記定義に同じ、

7) -C_t H_{2t} N(R⁴)₂

ここでC_t H_{2t}、R⁴ は前記定義に同じ、

8) -CH(R⁵)-C(=O)-R⁶

ここでR⁵ は水素またはベンゾイル、R⁶ はフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

9) -C_p H_{2p} -W-R⁷

ここで、Wは-CH=CH-、-CH=CR⁷ または、-C≡C-であり、R⁷ は水素または、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラルキルであり、pは1～5の整数、または、

【化1】

10) -CH(CH₂ OR⁸)₂

ここでR⁸ は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、

(B) -CH₂ OH

(C) -C(=O)N(R⁹)₂

ここでR⁹ は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記

(A) 5)の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルまたは-SO₂ R¹⁰を表わし、R¹⁰は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記(A) 5)の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つのR⁹ は同一でも異なってもよいが、一方が-SO₂ R¹⁰を表わす場合は他のR⁹ は-SO₂ R¹⁰ではないものとする、または、

(D) -CH₂ OTHP (THPはテトラヒドロピラニル基)であり、Aは、

1) -(CH₂)_m-

2) -CH=CH-CH₂-

3) -CH₂-CH=CH-

4) -CH₂-O-CH₂-

5) -CH=CH-

6) -O-CH₂-または

7) -C≡C-であり、

ここで、mは1から3の整数を示し、Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、Bは、
-X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³

ここで、R¹¹は水素、または炭素数1～4のアルキルであり、R¹³は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはもーブチルであり、Xは、

1) -CH₂-CH₂-

2) -CH=CH-

3) -C≡C-であり、

R¹²は、

1) 炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキルまたは、

2) $-Z-Ar^2$

ここでZは前記定義に同じ、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

3) $-C_tH_{2t}OR^{14}$

ここで C_tH_{2t} は前記定義に同じ、 R^{14} は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、または、

4) $-Z-R^3$

ここでZ、 R^3 は前記定義に同じ、または、

5) $-C_tH_{2t}-CH=C(R^{15})R^{16}$

ここで C_tH_{2t} は前記定義に同じ、 R^{15} 、 R^{16} は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、

6) $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

ここでuは1～7の整数であり、 C_uH_{2u} は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 R^{17} は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、Eは、水素、または $-OR^{18}$

ここで R^{18} は炭素数1～12のアシル、炭素数7～15のアロイルまたは R^2 （ここで R^2 は前記定義に同じ）を表わし、一般式はd体、l体またはdl体を表わす]で表わされる4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体または薬理的に許容し得るその塩を有効成分とする原発性糸球体腎炎治療剤。

【請求項2】4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体がペラプロスト又はその塩である請求項1記載の原発性糸球体腎炎治療剤。

【請求項3】原発性糸球体腎炎が糸球体構成細胞の増殖を特徴とする請求項1記載の原発性糸球体腎炎治療剤。

【請求項4】原発性糸球体腎炎の発症や増悪に抗糸球体基底膜抗体が関与する請求項1記載の原発性糸球体腎炎治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体を有効成分とする原発性糸球体腎炎治療ないしは予防薬に関する。

【0002】

【従来の技術】プロスタグランジン(PG)は天然に存在する多彩な生理活性を示す一群の化合物であり、共通のプロスタン酸骨格を有する。天然に存在するPG類は

その5員環の構造的な特徴によりPGA類、PGB類、PGC類、PGD類、PGE類、PGF類、PGG類、PGH類、PGI類、PGJ類に分類され、さらに不飽和や酸化の存在によって、1,2,3等のサブクラスに分類される。またこれらの合成類似体も多く知られている。このうちPGI誘導体のなかでも代表的なPGI $_2$ はプロスタサイクリンともよばれ(Nature 268巻688頁1976年参照)、強力な血小板凝集抑制作用及び末梢血管拡張作用を有する物質として知られている。このPGI $_2$ の不安定さを大幅に改善した化合物として、PGI $_2$ の特徵的構造であるエキソエノールエーテル部分の構造をインター-m-フェニレン型に変換した骨格を有するPGI $_2$ 誘導体が、特公平2-12226号公告、特公平2-57548号公告、特公平1-53672号公告に記載されている。しかしながら、この4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体が原発性糸球体腎炎の治療または予防効果を有することは知られていなかった。

【0003】糸球体腎炎は腎のみに病変が限局する一次性あるいは原発性腎炎と、他臓器あるいは全身性病変に伴う糖尿病性腎症などの二次性腎炎に大別される。このうち原発性腎炎は、臨床所見に基づき急性腎炎症候群、急性進行性腎炎症候群、反復性・または持続性血尿、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に分類される。また臨床所見とは独立に腎の病理組織によって、微小糸球体変化、巣状/分節状病変、びまん性糸球体腎炎に分類される。このうち、びまん性糸球体腎炎の中には、糸球体固有の細胞やメサンギウム基質の増加を伴う増殖性腎炎が含まれており、この増殖性腎炎の代表的なものとして、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、びまん性管内性増殖性腎炎、半月体形成性腎炎、びまん性硬化性糸球体腎炎があげられる。

【0004】原発性糸球体腎炎は一般に難治性の疾患であり、特に慢性糸球体腎炎や、増殖性腎炎はこれといった治療法もなく予後も悪い。本邦の慢性糸球体腎炎のうちもっとも多いIgA腎症も腎糸球体の異常が原因であるとされている。糸球体腎炎において腎糸球体が機能低下および機能不全を起こすメカニズムは、必ずしも十分に明らかにされているわけではないが、抗基底膜抗体や免疫複合体の沈着によって腎糸球体における炎症反応が生じ、腎臓の濾過装置である糸球体が機能が低下ないしは停止してしまうこと、および炎症反応が引き金となって起こる糸球体メサンギウム細胞の異常増殖が指摘されている。また腎炎においてマクロファージの活性化や糸球体部位への浸潤による障害もその原因のひとつとして指摘されており、このマクロファージの炎症の患部への遊走には走化活性因子が関与するとされる。

【0005】原発性糸球体腎炎に対する薬物療法は、腎炎が炎症反応のひとつであることから、ステロイド剤をはじめとする抗炎症薬および免疫抑制剤が用いられる。

また、症状に応じて、抗凝固薬、降圧剤が用いられることも多い。特にステロイド剤をはじめとする抗炎症薬や免疫抑制は蛋白尿を減少させることが知られており、症状の進んだ症例で広く用いられるが、その効果はなお十分ではなく、長期投与による種々の副作用が問題になっている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、これまでの既存薬では効果が十分ではなかったり副作用が問題になっていた原発性糸球体腎炎の予防及び治療薬を提供することである。

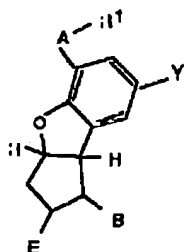
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭利検討を重ねた結果、4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体がきわめて有効な原発性糸球体腎炎の治療ないしは予防効果を持つことを見だし本発明を完成した。

【0008】

【発明の実施の形態】以下本発明を詳細に説明する。本発明は下記一般式(I)

【化2】



[式中、 R^1 は、

(A) $COOR^2$ ここで R^2 は、

- 1) 水素または薬理的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数1~12の直鎖アルキルまたは炭素数3~14の分岐アルキル
- 3) $-Z-R^3$

ここでZは原子価結合、または $C_t H_{2t}$ で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1~6の整数を示し、 R^3 は炭素数3~12のシクロアルキルまたは R^4 の1~3個で置換された炭素数3~12の置換シクロアルキルであり、 R^4 は水素または炭素数1~5のアルキル、

4) $-(CH_2 CH_2 O)_n CH_3$

ここで、nは1~5の整数、

5) $-Z-Ar^1$

ここでZは前記定義に同じ、 Ar^1 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニルまたは置換フェニル(ここで置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1~4のアルキル、ニトロ、シア

ノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、 $-CH=N-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-Ph$ 、 $-NH-C(=O)-CH_3$ または $-NH-C(=O)-NH_2$ であるもの)、

6) $-C_t H_{2t} COOR^4$

ここで $C_t H_{2t}$ 、 R^4 は前記定義に同じ、

7) $-C_t H_{2t} N(R^4)_2$

ここで $C_t H_{2t}$ 、 R^4 は前記定義に同じ、

8) $-CH(R^5)-C(=O)-R^6$

ここで R^5 は水素またはベンゾイル、 R^6 はフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

9) $-C_p H_{2p}-W-R^7$

ここで、Wは $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^7-$ または $-C\equiv C-$ であり、 R^7 は水素または、炭素数1~30の直鎖もしくは分岐アルキルまたはアラルキルであり、pは1~5の整数、または、

10) $-CH(CH_2 OR^8)_2$

ここで R^8 は炭素数1~30のアルキルまたはアシル、

(B) $-CH_2 OH$

(C) $-C(=O)N(R^9)_2$

ここで R^9 は水素、炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~12の分岐アルキル、炭素数3~12のシクロアルキル、炭素数4~13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル(ここで置換基は上記

(A) 5)の場合と同義)、炭素数7~12のアラルキルまたは $-SO_2 R^{10}$ を表わし、 R^{10} は炭素数1~10のアルキル、炭素数3~12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル(ここで置換基は上記(A) 5)の場合と同義)、炭素数7~12のアラルキルを表わし、2つの R^9 は同一でも異なってもよいが、一方が $-SO_2 R^{10}$ を表わす場合は他の R^9 は $-SO_2 R^{10}$ ではないものとする、または、

(D) $-CH_2 OTHP$ (THPはテトラヒドロピラニル基)であり、Aは、

1) $-(CH_2)_m-$

2) $-CH=CH-CH_2-$

3) $-CH_2-CH=CH-$

4) $-CH_2-O-CH_2-$

5) $-CH=CH-$

6) $-O-CH_2-$ または

7) $-C\equiv C-$ であり、

ここで、mは1から3の整数を示し、Yは、水素、炭素数1~4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、Bは、

$-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$

ここで、 R^{11} は水素、または炭素数1~4のアルキルであり、 R^{13} は水素、炭素数1~14のアシル、炭素数6

～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはモ-ブチルであり、Xは、

1) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

2) $-\text{CH}=\text{CH}-$

3) $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

R^{12} は、

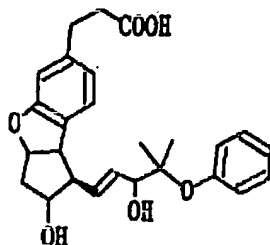
1) 炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキルまたは、

2) $-\text{Z}-\text{Ar}^2$

ここでZは前記定義に同じ、 Ar^2 はフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

3) $-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{OR}^{14}$

ここで C_tH_{2t} は前記定義に同じ、 R^{14} は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表わし、また



本発明の4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体は公知の方法で製造することができる。例えば一般式(I)で表される化合物またはその塩は、特公平1-53672号公報に記載されている方法により製造することができる。

【0011】本発明の治療剤は原発性糸球体腎炎に対して有効であり、特に糸球体構成細胞の増殖を特徴とした原発性糸球体腎炎に好ましく用いられる。糸球体構成細胞の増殖を特徴とする腎炎は臨床において主に腎生検によって確定され、このうちの主要なものとして、増殖性糸球体腎炎があげられる。この増殖性糸球体腎炎は、メサングウム増殖性糸球体腎炎、びまん性管内増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎、Dense deposit glomerulonephritis、びまん性半月体形成性腎炎、びまん性硬化性糸球体腎炎に細分される。メサングウム増殖性糸球体腎炎はメサングウム領域に細胞の増殖とメサングウム基質の増殖を認めることを特徴とし、病期が進むとメサングウム領

は、

4) $-\text{Z}-\text{R}^3$

ここでZ、 R^3 は前記定義に同じ、または、

5) $-\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$

ここで C_tH_{2t} は前記定義に同じ、 R^{15} 、 R^{16} は水素、メチル、エチル、プロピル、またはブチルを表わし、または、

6) $-\text{C}_u\text{H}_{2u}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{17}$

ここでuは1～7の整数であり、 C_uH_{2u} は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 R^{17} は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、Eは、水素、または $-\text{OR}^{18}$

ここで R^{18} は炭素数1～12のアシル、炭素数7～15のアロイルまたは R^2 （ここで R^2 は前記定義に同じ）を表わし、一般式はd体、l体またはd l体を表わす]で表わされる4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体または薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とする原発性糸球体腎炎の治療または予防薬である。

【0009】本発明の好ましい4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 の具体例としては、下記(II)で示されるベラプロスト又はその塩があげられるが、特にこれらに限定されない。

【0010】

【化3】

域の硬化がおこる。びまん性管内増殖性腎炎はメサングウム領域と毛細血管腔内の好中球、単球の著しい細胞増殖と内皮細胞の腫大による毛細血管腔の狭小化を特徴とする。膜性増殖性腎炎はメサングウム細胞の増殖と基底膜の二重構造を示すことを特徴とし、I型からIII型に分類される。Dense deposit glomerulonephritisは糸球体基底膜の肥厚とメサングウム細胞と基質の増殖を特徴とする。びまん性半月体形成性腎炎は毛細血管係蹄とボーマン嚢壁の間に、細胞性半月体形成とフィブリン滲出を認めることを特徴とする。びまん性硬化性糸球体腎炎は糸球体の広範囲にわたる硬化像を特徴とする。さらに、巣状/分節状病変の際にも細胞増殖が認められることがある。

【0012】さらに本剤は原発性糸球体腎炎の発症や増悪に抗糸球体基底膜抗体が関与する疾患に好ましく用いられる。抗糸球体基底膜抗体が病態の悪化に関与する疾患の代表的なものとして、急速進行性腎炎症候群があげ

られる。本抗体が肺胞基底膜とも反応することがありこの場合にはGoodpasture症候群とよばれる。また膜性増殖性腎炎などにおいても抗糸球体基底膜抗体の存在が証明されており、腎炎の発症ないしは増悪への寄与が示唆されている。

【0013】本発明における、4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体の投与量は成人に対して0.001~1000mg/人を1日1~3回である。

【0014】本発明の原発性糸球体腎炎治療剤は、1種または数種の4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体をそのまま用いても良いが、以下に示す添加剤を含む固形物の形で経口投与することもできる。

【0015】添加剤としては例えば賦形剤、例えば澱粉類、ラクトース、スクロース、葡萄糖、マンニトール、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等；結合剤、例えば、澱粉類、デキストリン、アラビアゴム、トラガンド、メチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等；崩壊剤、例えば、澱粉類、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース等、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等；着色剤、香料等があげられる。

【0016】本発明で用いる4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体は各種剤形により使用できるが、具体的には錠剤、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ剤、カプセル剤、丸剤、シロップ剤、スプレー剤などの従来用いられる剤形が挙げられる。

【0017】また、殺菌溶液の形で非経口的に投与しても良く、また他の溶質、例えば液を等張にするに十分な塩化ナトリウムまたはグルコース等を用いることもできる。本発明の糸球体腎炎治療および予防薬は上記経口用の製剤の他、各種注射剤、座剤など非経口的にも幅広い投与法を応用できる。

【0018】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【0019】実施例1

原発性糸球体腎炎モデルを用いた薬理試験：抗ラット基底膜抗体の作成はラット腎臓より調製したラット基底膜

を、フロイントの完全アジュバントとともにウサギに数回免疫し、その血清を採取することにより行った。WKYラットに抗糸球体基底膜抗体を尾静脈より静注し腎炎を誘発した。正常群には正常ウサギ血清を用いた。腎炎誘発群は誘発後4、7、11、14日目にラットを代謝ケージに入れ、24時間分の尿を採取しタンパク定量キットを用いて尿中のタンパク質を定量した。検量線はラットアルブミンを用いて作成した。ベラプロストナトリウム(BPS)は、体重1kgあたり1mgを誘発後4日後の採尿前から13日目まで、7日目、11日目を除いて連日経口投与した。誘発後14日目に採血し、血清尿素窒素濃度を測定するとともに、血清および尿中のクレアチニン濃度からクレアチニンクリアランスを求めた。また、14日目のホルマリンで固定した腎臓から組織切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジンおよびPAS染色した。本組織切片を用い、糸球体硬化をはじめとする各種腎組織所見をスコア化して評価した。

【0020】図1に本モデルにおける尿中タンパク質量の腎炎誘発からの日数とBPSの作用を、図2に14日目における血清尿素窒素濃度、図3に14日目のクレアチニンクリアランス、表1に14日目の組織所見を示す。BPSは尿タンパクをいずれの時点でも有意に低下させるとともに、14日目における血清尿素窒素、クレアチニンクリアランスをほぼ正常化させた。また、組織所見においては典型的なびまん性半月体形成性糸球体腎炎像を呈したが、BPSの投与によって顕著な組織像の改善効果が認められた。以上の結果、BPSが原発性糸球体腎炎に有効であることが示された。

【0021】

【発明の効果】以上のように、4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I_2 誘導体が原発性糸球体腎炎の治療ないしは予防に有効であった。

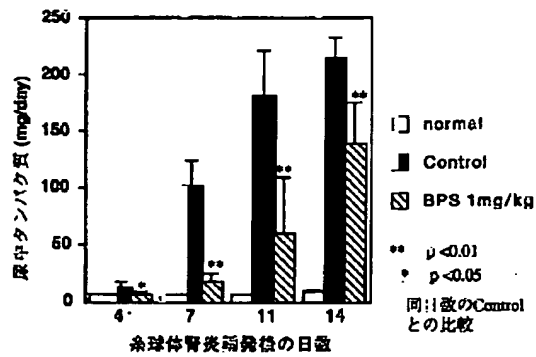
【図面の簡単な説明】

【図1】原発性糸球体腎炎モデルにおける尿中タンパク質の経時変化とBPSの投与の効果を示す。

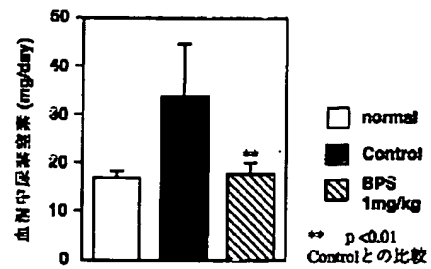
【図2】原発性腎炎モデル(14日目)における血清尿素窒素に対するBPS投与の効果を示す。

【図3】原発性腎炎モデル(14日目)におけるクレアチニンクリアランスに対するBPS投与の効果を示す。

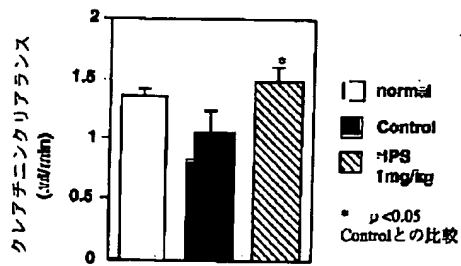
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 安納 重康
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内

(72)発明者 有田 朋子
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
社基礎研究所内